UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1975

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

N° 203

PAR

L I M O N Alain Gérald

Né le 1? Juin 1948 à PARIS XIV

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1975

UN CAS DE CYNDROME DE LYELL COMPLIQUE D'HEPATITE

Président : Monsieur le Professeur G. LEPERCQ

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

L I M O N Alain Gérald

Né le 12 Juin 1948 à PARIS XIV

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

UN CAS DE SYNDROME DE LYELL COMPLIQUE D'HEPATITE

Président : Monsieur le Professeur G. LEPERCQ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme Simonne,

avec toute ma tendresse.

A ma soeur,

A mes parents,

en remerciement pout tout ce qu'ils m'ont donné.

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute mon affection et de ma reconnaissance.

A mes beaux-parents,

en témoignage de mon affection sincèr

Qu'ils soient remerciés pour leur
compréhension et leur indulgence.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0023

A mes grands-parents,

Et à toute ma famille,

En témoignage de mon affection.

A mes amis,

et notamment Monsieur J. FAOU,

pour l'aide qu'il m'a apporté à la réalisation de cette thèse.

A mes amis et collègues de l'Internat de l'Hôpital Départemental des Petits-Près.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Agrégé G. LEPERCQ,

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse,

qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre reconnaissance et
de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. BARBET,

qui nous a inspiré ce sujet de thèse,
nous a constamment conseillé et guidé
tout au long de son élaboration,

En témoignage de notre reconnaissance
et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur L. LLOUQUET,

qui m'a fait profiter de son expérience médicale et de sa compréhension des problèmes humains,

qu'il trouve ici le témoignage de mon attachement sincère.

I N T R O D U C T I O N

De nombreuses publications concernant le syndrome de LYELL posent une série de problèmes.

Ce travail est basé sur un cas privilégié que nous avons pu observer dans le service de notre maître le Professeur BARBET qui nous a fait le grand honneur de nous en confier l'étude.

L'originalité de ce cas repose sur l'association d'un syndrome de LYELL et d'une hépatite toxique.

A cette occasion nous voudrions faire une étude critique des problèmes posés par le syndrome de LYELL.

Voici quelles en seront les principales orientations :

I Historique et description clinique dans l'observation.
II Tableau synoptique des cas de la littérature avec les narrations séméiologiques.
III Origine toxique de l'affection.
IV Les problèmes nosologiques avec les diverses affections bulleuses.
V Le traitement : corticothérapie.
VI Conclusions.

-:-:-:-:-

PLAN :

1) Introduction
2) Historique
3) Caractères cliniques du syndrome :
   - l'observation
   - les caractères séméiologiques
     - âge, sexe
     - antécédents
     - cliniques
       * prodromes
       * latence
       * stades
         - érythème
         - exanthème
         - énanthème
       * dermatose bulleuse
       * les symptômes généraux
       * atteinte viscérale
       * séquelles
     - formes cliniques
       * graves
       * bénignes
       * rechutes
4) Etudes biologiques
5) Etudes anatomo-pathologiques
6) Etiopathogénie
7) Discussion nosologique
8) Traitement
9) Conclusion
10) Bibliographie

-:-:-:-:-

HISTORIQUE :

C'est en Novembre 1956 qu'Alan LYELL rapporte les premiers cas d'un syndrome apparemment nouveau qui depuis porte son nom.

Il rassemblait dans sa publication originale quatre cas d'adultes qui présentaient les principales caractéristiques cliniques de ce syndrome souvent mortel : éruption érythémato-bulleuse généralisée aboutissant de façon suraigue à un décollement épidermique massif et à l'exfoliation de vastes lambeaux de peau mettant à nu le derme et donnant l'impression que le malade a été ébouillanté ou échaudé.

L'état général est gravement atteint ; les muqueuses sont elles aussi touchées.

Ce sont les caractéristiques histologiques : nécrose épidermique intense alors que le derme est pratiquement intact et la suspicion dans deux de ces cas au moins du rôle toxique de médicaments qui amène LYELL à proposer pour ce syndrome le nom de "Toxic Epidermal Necrolysis".

Mais antérieurement, on retrouve dans la littérature des faits semblables publiés sous d'autres dénominations. En 1880, NODET isole le "pemphigus aigu fébrile" ; en 1919, BROCQ classant les affections bulleuses décrit le "pemphigus aigu ou subaigu malin à bulles extensives" qui s'accompagne généralement de fièvre. Les décollements épidermiques de plus en plus vastes et extensif laissent à nu des surfaces rouge vif, excoriées, sanguinolentes, très douloureuses et l'issue est presque toujours fatale.

En 1922, STEVEN et JOHNSON (pédiatres américains) isolent un syndrome associant bulles cutanées, atteinte des muqueuses, graves lésions oculaires et altération sévère de l'état général ; ce syndrome peut être identifié à l'ectodermose érosive pluri-orificielle décrite en 1916 par RENDU et FIESSINGER.

En 1939, description par R. DEBRE LAMY, LAMOTTE d'un cas d'érythrodermie avec épidermolyse chez un enfant de douze ans ; trois ans plus tard, les mêmes auteurs décrivent deux autres cas d'enfants avec une nécrose épidermique respectant le derme et entrainant un décollement sous épidermique.

Dans les années suivantes, quelques cas furent publiés mais il faut attendre 1959 pour que SOLTERMANN, à propos d'une observation comparable à celle de LYELL, attire l'attention sur ce syndrome qu'il suggère de dénommer : "Epidemolysis Necroticans combustiformis" et considère ce syndrome comme une allergodermie intense.

Le cas de DEGOS, GARNIER, MALLARME et OSSIPOROSKI en 1953 publié comme une leucose aigue.

DEGOS propose alors d'appeler ce syndrome : épidermolyse nécrosante suraigue.

Depuis le nombre de cas reconnus augmente chaque année. En 1962, GARNIER étudie 30 observations ; en 1967, LYELL collige 128 cas en Grande Bretagne. En 1967 KOLLENZER dans une étude comparée du syndrome de LYELL chez les enfants et de la maladie de RITTEN VON RITTERSHAIN qu'il rapproche propose le terme général de acute epidermal necrolysis.

Mais ce syndrome soulève toujours des discussions cliniques, anatomo-pathologiques, nosologiques et surtout étiopathogéniques.

NOTRE OBSERVATION :

Le petit O... Thierry âgé de 3 ans ½ entre dans le service le 31.10.1973 pour :

- un exanthème
- une stomatite aigüe.

Trois semaines auparavant, l'enfant présentait une forte diarrhée qui était alors traitée par le Sultirène, 2 mesures par jour pendant 15 jours (soit du 10 au 25 octobre). Par ailleurs, il présentait une gorge rouge, et un prélèvement de gorge effectué chez les parents mettait en évidence la présence de streptocoque β hémolytique.

Deux jours après l'arrêt du Sultirène (soit le 27 octobre), apparitio de ganglions spinaux et rétro-auriculaires.

Et le 28 octobre 1973 :

Apparition de maculo papules dans le dos et à la plante des pieds avec stomatite légère.

L'exanthème se généralise alors rapidement et la stomatite s'aggrave la langue est recouverte d'un enduit blanchâtre et la gorge est blanche ; les lèvres sont ulcérées et on note la présence d'aphtes.

L'enfant n'a pas mangé depuis 48 heures car la dysphagie est intense.

De plus, il existe des brûlures mictionnelles.

A son arrivée dans le service le 31.10.1973 :

1) l'atteinte cutanée présente l'aspect d'un exanthème généralisé :
   - prédominant à la face, aux mains et aux pieds,
   - à type de maculo papules vésiculeuses à la racine du cuir chevelu et autour du méat, bulleuses sur le menton,
   - accompagné d'un prurit intense.

Le signe de Nikolsky est positif : le moindre attouchement entraine l'apparition de nouvelle bulle.

2) l'atteinte muqueuse réalise :

- une stomatite : la langue est recouverte d'un enduit blanc ; la bouche est douloureuse. Les lèvres sont enflées et ulcérées. De nombreuses aphtes sont visibles sur la muqueuse jugale et sous la langue.

- il existe une gingivite hémorragique et une sialorrhée très importante.

- on note :

. l'existence de larmoiement mais pas d'atteinte cornéenne,

. et la présence de vésicules sur le gland et de brûlures mictionnelles (surinfection bactérienne comme le montrent les prélèvements).

3) le reste de l'examen :

Conduit à la découverte de quelques adénopathies rétro-auriculaires et spinales, par contre pas de ganglions inguinaux ni axillaires perceptibles.

L'état cardio-vasculaire est normal ; les bruits du coeur sont bien frappés, pouls à 130 en rapport avec une température à 38°9 ; tension artérielle à 9/5.

L'examen pulmonaire est normal ; il n'y a pas de rales.

L'abdomen est souple sans hépato ni splénomégalie.

L'examen neurologique ne montre pas de signes méningés, et la force musculaire est conservée.

Devant ce tableau, le diagnostic d'allergie au Sultirène est évoqué :

- soit ectodermose pluri-orificielle de Stevens-Johnson,
- soit association avec une primo-infection herpétique,
- soit hémopathie.

Des examens de laboratoire sont alors demandés.

- Numération formule sanguine au 31.10.73 :
  Globules rouges : 4 21000 avec hémoglobine 12,2 g et hématocrite 34,9 % soit : VMC 82 μ3 ; TCM 30,1 μg ; CGM 33, 9 %

Globules blancs : 15 200 avec poly neutro 78 % lymphpo petit 3 %
eosino 1 % grand 14 %
baso 2 % mono 2 %

- Une hémoculture du 31.10.73 qui reviendra stérile sur milieu aerobie et anaerobie.

- Un ionogramme (31.10.73) :

Sodium : 134 mEq
Potassium : 4,4 mEq
Réserve alcaline ($CO3H^-$) : 21 ''
Chlore : 102 mEq Ca^{++} : 101 mg/l
Glycémie : 1,25 g/l Protides : 69g
Urée : 0,32 g/l
Phosphatases alcalines : 175 UI

- Des prélèvements au niveau des lésions cutanées et du gland sont effectués le 31.10.73 et reviendront avec la réponse :

- pas de germes visibles au gram.
- culture : présence au niveau du gland de streptocoque fœcalis et de staphylocoque blanc non pathogène au niveau des prélèvements cutanés.

- Une coproculture à cause de la stomatite :

- selles brunes, hétérogènes et pateuses.
- flore gram négative prédominante, quelques cocci gram + et quelques levures.
- culture : présence de Eschérichia coli non pathogènes.

Le traitement institué à l'entrée est :

- arrêt alimentation orale,
- perfusion de 1 litre glucosé 5 % avec 1,5 g de Sodium et 1 g de Potassium, et 0,5 g de Gluconate de calcium.
- sirop de Phénergan, 4 cuillers à café pour lutter contre la douleur et le prurit.

Puis dès le 1.11.73, Fungizone suspension, 1/3 de cuiller à café par jour, et Propiocine 3 sachets par jour.

Soins locaux :

- éosine aqueuse sur le visage, et nettoyage de la bouche au sérum physiologique avec Fungizone le matin,
- bain de verge avec dakin dilué, 4 fois par jour.

L'évolution sous traitement :

. Au point de vue général, la fièvre reste élevée avec des pics thermiques à 40° le 2 et le 3 novembre, et présente un aspect en V.

. L'aspect cutané se caractérise par l'apparition de vésicules petites et fragiles sur tout le corps.

Les yeux sont collés et les lèvres recouvertes de grosses croûtes noirâtres, saignant spontanément lors des mouvements.

La bouche et la gorge sont toujours blanches.

Le gland est gonflé et infecté.

. Le 3.11.73 :

- de nombreuses vésicules ont éclaté et sont remplacées par des croutelles.
- au niveau des paumes et des plantes, on note l'apparition de lésions érythémateuses surélevées, disparaissant à la pression.

Le traitement institué comprend alors :

- Hydrocortisone 37,5 mg x 6 fois par jour en I.V.
- Colimycine 250 000 U x 2 fois par jour.
- Gentalline 20 mg x 2 fois par jour.

Ultérieurement, l'évolution se poursuit de façon satisfaisante : dès le 5.11.73,

- toutes les vésicules ont été remplacées par des croutelles et les yeux ne sont plus collés,
- mais on note la persistance de croutes noires au niveau de la bouche avec saignements légers, de même l'enduit blanc sur la langue persiste.

- il existe toujours des adénopathies sous angulo-maxillaire et sous-mentonnière.

- il persiste des lésions érythémateuses non surélevées aux plantes des pieds, et des vésicules aux paumes.

Le 6.11.73,

S'il n'y a pas d'aggravation des lésions au niveau du corps, l'augmentation de l'importance des vésicules au niveau des paumes et plus légèrement au niveau des plantes fait entreprendre un traitement local constitué de pansements gras à la Néomycine, surtout au niveau des paumes.

Au point de vue état général, une température vers 37°5 depuis 48 heures permet le remplacement par du Cortancyl 10 mg 3 fois par jour avec du Phosphalugel et l'arrêt de l'association Colimycine-Gentalline.

Un examen dermatologique effectué par le spécialiste dans le service note :

"Il ne peut s'agir que d'une forme grave de Toxidermie médicamenteuse, à type d'ectodermose érosive pluri-orificielle et avec par endroit (paumes et plantes) des décollements bulleux très importants à la limite du Syndrome de Lyell".

"Ce type de syndrome est tout à fait classique avec les sulfamides".

"Les lésions buccales sont très caractéristiques du même syndrome et le diagnostic d'herpès peut à mon avis être écarté".

"L'évolution actuelle semble favorable, le traitement corticoïde général mérite d'être continué jusqu'à disparition complète des signes cliniques".

Et il ajoute pour le pronostic ultérieur :

" La plus grande prudence sur l'administration de sulfamides ultérieurement doit être précisée aux parents et au médecin traitant ; une nouvelle dose de sulfamides, même très minime risquant d'entrainer un véritable syndrome de Lyell d'évolution fatale".

Le 7.11.73, l'évolution sous 30 mg de Cortancyl se poursuit favorablement et on note :

- la disparition progressive des croutes au niveau du tronc et des membres,

- la persistance des lésions au niveau des mains et des pieds,

- une amélioration de l'état local des lèvres et de la bouche avec persistance de l'inflammation, mais l'enfant ne pleure plus en urinant.

Ce jour-là pourtant, un fait nouveau apparaît : témoin de la complication majeure de cette évolution favorable :

- une hépatomégalie apparaît ainsi qu'un subictère conjonctival qui font entreprendre un bilan hépatique :

. Bilirubine totale : 43,2
libre : 13,2
conjuguée : 30

. Transaminases
SGOT : 280 U
SGPT : 1100 U

. Taux de prothrombine : 55 %

Le 8.11.73, le tableau clinique complet est constitué avec :

- une hépatomégalie, et la mensuration du foie dont la hauteur est suivie par les calques, montre une hauteur hépatique de 11 cm,
- ni splénomégalie, ni ascite,
- l'ictère conjonctival
- les selles mastics, et les urines très foncées avec réactions des sels et des pigments biliaires positives.

Par ailleurs l'aspect cutané est inchangé.

Nous sommes donc devant le tableau, non seulement d'une dermatolyse, mais avec une hépatite clinique et biologique.

Pour tenter de résoudre l'étiologie toxique ou virale, une N.F.S. est demandée :

3 960 000 G.R. avec Hématocrite 33,3 % et 10,9 g d'Hb.

9 400 G.B. dont 64 % de P.N. Eosino : 1 %
23 % de petits L. Mono : 1 %
11 % de grands L.

Plaquettes : 322 000
Fibrinogène : 2,50 g/l

T.C.K. = $\frac{\text{malade } 44}{\text{témoin } 37}$

Un traitement par Vitamine K 1 intra-musculaire pendant trois jours est alors prescrit avec surveillance des selles et des urines, à la recherche de sang.

Le 12.11.73 :

- Les selles présentent toujours un aspect mastic, et on note la présence de stries sanglantes, mais le toucher rectal est normal.

- Par contre, les lésions cutanées s'aggravent : il y a une augmentation de l'importance des vésicules au niveau des paumes et des plantes.

Un bilan biologique est alors effectué :

- Ionogramme sanguin :

R.A. : 24 mEq	Urée : 0,15 g/l	Albumine : 35 g/l
Chlore : 99 mEq	Ca^{++} : 96 mg/l	Bilirubine T : 12 mg/l
Glycémie : 0,95 g/l	Protides : 69 g/l	Phosphatases Alcalines : 285 UI.

- Electrophorèse des protéines : précise, outre les 69 g de protidémie :

- albumine : 44, 6 % soit 30,7 g/l
- α 1 : 3, 8 % soit 2,7 g/l
- α 2 : 13 % soit 8,9 g/l
- β : 13, 1 % soit 9,1 g/l
- γ : 25, 2 % soit 17,3 g/l

avec un aspect à deux crêtes de la courbe.

- Transaminases :

SGOT à 34

SGPT à 165.

- Lipides totaux à 8,20 g
- Cholestérol total à 3,80 g

- Enfin des recherches virales reviennent toutes négatives :
  - Herpès : sérum 2 : négatif
  - Antigène Australia : négatif
  - Anticorps anti-australia : négatif

- Par ailleurs un prélèvement cutané au niveau du gland ne montre pas de germes visibles au gram, mais des débrits cellulaires.

Le culture ne retrouve aucun germe pathogène, mais quelques colonies de staphylocoques blancs.

Le 15.11.73 :

L'hépatomégalie a déjà cliniquement bien régressé (environ 7 cm de foie) ; elle ne diminuera ensuite que peu jusqu'à la sortie.

Et le 20.11.73,
On peut noter :

- l'état de Thierry s'est très nettement amélioré. L'enfant n'est plus abattu et sourit.

- la persistance d'une petite croute au niveau de la lèvre inférieure et de vésicules au niveau des paumes et des plantes.

On commence alors à réduire les doses de Cortancyl.

L'évolution alors se fera sans incident notable, avec diminution rapide des transaminases qui sont à 14 U pour SGOT et 11 U pour SGPT le 28.11.73

L'état cutané s'est alors pratiquement normalisé et il persiste à type de cicatrice des taches brunâtres sur le corps.

On note par ailleurs quelques signes d'imprégnation corticoïde : faciès ayant tendance à s'arrondir et prise de poids de 1 kilo.

Le jeune enfant sort donc le 1.12.73 avec 5 mg x 3 fois par jour de Cortancyl, puis réduction de la dose à 5 mg x 2 fois par jour jusqu'au 8 décembre, date où il est revu en consultation, qui confirme le bon état

cutané, à part la présence de taches résiduelles pigmentées sur le corps.

Un test de pigmentation lymphoblastique vis à vis du Sultirène est pratiqué 15 jours après l'arrêt de la corticothérapie ; il est effectué le 22.12.73 au Centre Départemental de Transfusion Sanguine et montre les résultats suivants :

Témoin : négatif.

	Lympho	C. intermédiaires	C. blastiques
Sultirène 625	83,5 %	6 %	10,5 %
312	85 %	5 %	10 %
156	92 %	2 %	6 %

Par ailleurs, le taux de transformation sous phyto-hème-agglutinine est légèrement diminué.

La conclusion est : test positif en présence du Sultirène.

Il s'agissait donc bien d'une toxidermie avec sensibilité au Sultirène.

En conclusion de notre observation :

Nous sommes en présence chez cet enfant de 3 ans ½ d'une toxidermie due au Sultirène, traitement qui a été prescrit pendant 15 jours à raison de deux mesures par jour pour une diarrhée.

L'exanthème a débuté quelques jours après l'arrêt du traitement; maculo-papuleux puis vésiculeux avec prurit et surtout décollement bulleux au niveau des paumes et des plantes de pied, ainsi qu'une atteinte importante des muqueuses buccales (stomatite) et génitales (le gland).

L'enfant ayant rapidement été traité par corticoïdes, l'évolution des lésions cutanéo-muqueuses a été lentement régressive. Mais au 8ème jour d'évolution est apparue une hépatite à composante essentiellement cytolytique. Il s'agit probablement d'une hépatite toxique cytolytique comme on peut le voir dans les intolérances aux sulfamides car l'antigène australia n'a pas été retrouvé.

L'évolution en a été favorable et les transaminases sont revenues à la normale rapidement.

On peut toutefois noter à titre de séquelles des lésions cutanéo-muqueuses, l'existence de taches pigmentées résiduelles sur le corps.

CLINIQUE :

Du point de vue âge et sexe :

Le syndrome de LYELL frappe les deux sexes avec une prédominance féminine de l'affection : c'est ce qui ressort de trois études statistiques :

* Garnier en 1962 : sur 30 observations note 21 femmes pour 9 hommes
* L'une plus récente de LYELL en 1967, sur 128 cas note 3 femmes pour 2 hommes
* CAMPOS en 1968 : 96 femmes pour 76 hommes.

Se rencontre du nourisson au vieillard ; MARTIN BEARE a pu l'observer chez les nourissons et ROWELL et THOMPSON le virent chez un vieillard de 85 ans.

Les antécédents :

N'ont pas de spécificités, on peut voir des antécédents pathologiques variés, les uns anciens, d'autres récents :

FELIX dans sa thèse en 1970 les classe en cinq groupes :

- infection à staphylocoque doré.
  impétigo, otite, infections des voies respiratoires supérieures (angines à répétition, Bureau)
  sinusites et affections respiratoires chroniques, Manpetit Maleville Mas.
  infections virales (varicelle - zonaherpès - oreillons rubéole) ouvrant la porte à l'infection staphylococcique)

- maladies générales :
  diabète ancien (cas de Bazex)
  syndrome néphrotique - rhumatismes - insuffisance cardiaque aortique - comitialité - tuberculose.

- hémopathies - sarcomes :
  Maladie de Hodgking, traitement par radiothérapie dans le cas de JAEGER et CADWELL.

- gynécologie :
  myomectomie - grossesse - avortement.

- les plus intéressants sont les antécédents dermatologiques de type allergique mais ils ne sont pas particulièrement nombreux :
  - urticaire fréquent
  - urticaire bulleuse
  - allergie et eczéma à la Pénicilline

- réaction érythémateuse aux sulfamides
- plus intéressant : réaction érythémato-bulleuse avec le même médicament qui déclenche le syndrome de LYELL
- réaction bulleuse après exposition au soleil.

LES PRODROMES :

Ce qui est caractéristique du syndrome, c'est le mode de début souvent extrêmement brutal en quelques heures ou au plus deux à trois jours avec évolution rapide des lésions cutanées, mais on peut observer des prodromes divers souvent quelques heures avant les lésions cutanées.

Souvent il s'agit de manifestations pseudo-grippales avec frissons, hyperthermie, céphalées intenses (comme dans le cas de Debré, Lamy Lamotte), catarrhe oculo nasale, rhinopharyngite ou angine avec dysphagie, douleurs lombaires, courbatures, vomissements et diarrhée parfois dans l'observation de Rooks.

Dans certains cas il s'agit d'un malaise général mal défini et rarement de douleurs cutanées avec prurit, asthénie et début d'atteinte de l'état général.

L'ATTEINTE CUTANEO-MUQUEUSE :

* L'éruption cutanée peut être généralisée d'emblée ou débuter au visage et aux membres et se généraliser ensuite rapidement : elle est prurigineuse douloureuse ou simplement cuisante.

Cette éruption est à type d'érythème soit constitué de tache morbiliformes rouge brun sombres, parfois purpuriques ; de faible dimension au début, elles confluent entre elles rapidement pour former des placards plus ou moins vastes, laissant quelques intervalles de peau saine.

Ailleurs il s'agit de plaque de teinte rouge vif, uniforme, à contour polycyclique de dimension d'emblée de 10 à 15 cm avec intervalle de peau saine ; ces deux aspects coexistent souvent chez le même malade ; enfin et ce serait le cas de forme à évolution grave : l'érythème est quasi généralisé au point de simuler une scarlatine (Jadassohn et Paillard, Michon et coll. Beyer et coll., Korbing et Holzmann).

Les placards érythémateux deviennent rouge foncé, cramoisis, lie de vin, brunâtres ou même purpuriques.

* Un enanthème accompagne ou précède l'exanthème ; la stomatite est constante ; les lèvres sont oedématiées, douloureuses, sanguinolantes, la langue dépapillée ; le laryngo pharynx est atteint et il existe alors une dysphagie atroce qui empêche toute alimentation du malade.

La rhinite se traduit par un jettage sero sanglant ; la conjonctivite apparait dès le début des troubles ; légère elle se traduit parfois par un simple larmoiement avec photophobie ; ailleurs sévère elle s'accompagne alors d'un oedème palpébral important, les paupières ont tendance à se coller.
Il peut exister une kératite et la guérison risque de se faire au prix de graves séquelles oculaires.

Toutes les muqueuses sont pratiquement atteintes en même temps et les muqueuses anales et génitales sont le siège de lésions analogues.

LA DERMATOSE BULLEUSE ET PHASE D'ETAT :

Après la période d'érythème en quelques heures, voire un ou 2 jours, des bulles apparaissent aux divers points d'appui (fosses des coudes, talons et aux plis et zones de frottements).

Il s'agit de bulle flasque contenant un liquide citrin peu abondant. Elles apparaissent d'abord au centre des taches,(et lorsqu'elles se forment au debut de l'exanthème elles réalisent l'aspect d'éléments en cocarde rappelant l'érythème polymorphe et de sombre pronostic) ou au centre des placards érythémateux leur taille augmente rapidement.

Si on exerce une légère pression sur ces bulles où même dans des zones apparemment saines on provoque un décollement de l'épiderme (laissant apparaître un derme rouge vif cruenté ,sensible et suintant). Cet épiderme décollé est si fragile qu'il se déchire au moindre contact (...).

C'est ainsi que se détachent de vastes lambeaux épidermiques si particulier à ce syndrome, s'étendant parfois au delà de la zone érythémateuse. Ils flottent avec un aspect de voile frippé.

Ces bulles et ses lambeaux traduisent le signe majeur de la maladie : le clivage épidermique, constituant pour certains auteurs un véritable "Signe de Nikolsky" ; d'autres pensent qu'il s'agit d'une carricature du Signe de Nikolsky.

Et devant l'importance de l'étandue des lésions l'aspect du malade est celui d'un grand brulé ou d'un ébouillanté.

Ces lésions en effet atteignent toujours plus de 50 % du revêtement cutané ; et souvent :

- 80 % dans le cas de LYELL
- 95 % dans le cas de BEER
- 91 % dans le cas de FELIX

A ce stade les lésions muqueuses peuvent encore s'aggraver.

La conjonctivite devient souvent purulente avec ou sans kératite ; les lésions des lèvres et les érosions buccales très douloureuses empêchent l'alimentation même liquidienne. Les phanères sont peu fréquemment touchés mais des chutes des ongles sont été notées, rarement des cheveux.

L'atteinte de l'état général est en règle sévère ; la température toujours élevée 39-40, l'asthénie profonde avec adynamie, la douleur au moindre mouvement, rendent le malade prostré et obnubilé ; s'ajoute encore une déperdition hydro électrolytique avec oligurie d'autant plus importante que le malade ne peut rien absorber à cause des lésions bucco-pharyngées, parfois même un état de choc du au collapsus.

La conduite à tenir est donc identique à celle des brulés avec perfusions et rééquilibration ioniques et l'on est exposé aux mêmes risques de surinfection et de conséquences de déperditions plasmatiques. Dans certains cas l'atteinte cutanée n'est que partielle (c'est notre cas ici) et cet état gravissime n'est pas constamment retrouvé.

Une atteinte viscérale peut être observée à cette période :

- méningée
- hépatique
- cardiaque
- articulaire
- digestive (Mélœna dans l'observation de MILLIET)

Les atteintes pulmonaires et rénales semblent être les plus fréquentes.

- surinfection de l'arbre trachéo-bronchique
- insuffisance rénale fonctionnelle et transition avec oligurie, albuminurie, augmentation de l'urée sanguine dépendant des troubles hydro-électrolytiques et de l'état de choc.

EVOLUTION :

L'évolution de ce syndrome est généralement sévère chez l'adulte, le nouveau-né, le nourisson, elle semble plus favorable chez l'enfant. L'évolution vers la mort semble moins fréquente que ne l'indiquaient les premières observations qui avaient suivi celle de LYELL.

GARNIER relevait 19 décès sur 80 cas

LYELL dénombre 30 décès sur 128 cas

CAMPOS 67 décès sur 169 cas soit 1 cas mortel sur 3 ou 4 cas

et ceci est particulièrement net dans les syndromes de l'enfant comme le soulignent DEBRE, LAMY, LAMOTTE et comme le confirme la statistique de MARTIN BEARE 2 décès sur 15 cas d'enfants :(cf).

SAMUEL 2 décès sur 42 cas.

C'est classiquement l'atteinte de l'état général qui conditionne le pronostic ; de nombreux auteurs pensent qu'il n'y a pas de parallèlisme entre la surface cutanée atteinte et la mortalité.

L'évolution peut se schématiser ainsi :

1) des formes suraigues :

évoluant vers la mort en quelques heures, trois, quatre jours au maximum après l'apparition des lésions cutanéo-muqueuses, en dépit de tous les traitements; épidermolyse très étendue et atteinte précoce et dégradation rapide de l'état général ; le malade s'enfonce dans le coma avec déshydratation intense, état de choc et collapsus ; les traitements sont sans effet (cas de MARTIN BEARE et de DEGOS).

2) formes graves :

l'issue reste longtemps incertaine ; il existe presque toujours des surinfections cutanées ou muqueuses ; les lésions pulmonaires ou rénales (broncho-pneumonie ou glomérulo néphrite) vont rendre l'évolution fatale malgré le traitement en 15 jours à trois semaines après le début de l'éruption.

La mort survient dans un tableau de coma qui s'approfondi progressivement avec anurie et azotémie croissante (cas de BAZEX, BUREAU et BANNIERE avec hypoprotidémie importante THOREL).

3) les cas favorables :

Deux catégories :

a) se voient surtout chez l'enfant : l'épidermolyse qui a pu être intense et étendue s'arrête vers le 3ème ou 4ème jour (parfois il se succède des éruptions vésiculo bulleuses cas de LAINE), les troubles généraux s'améliorent rapidement ou ont été assez peu alarmants.

Les lésions cutanéo muqueuses sicatrisent en 2 à 3 semaines, le malade restant longtemps fragile, et les surinfections sont à craindre. La guérison cutanée est souvent complète,(cas de DEBRE LAMY LAMOTTE, MAUPETIT MALERILLE et MAS, DUGOIS, de MARTIN BEARE).

Parfois il persiste des séquelles pigmentaires, ségia brun, à l'emplacement des zones érythémateuses et décollées, et cela plusieurs semaines après le réparation des téguments, soit sous forme de larges nappes ou de réseau.

A leur origine peut se discuter la nécrobiose cellulaire de même que la présence en quantité anormale de mélanine de la basale (comme le rapporte BAZEX et coll.)

- on a ainsi signalé parfois une chute des cheveux et des ongles avec atrophie lors de la repousse (deux cas de GUISEAUD et ACHARD)

- des séquelles oculaires avec kératite trainante et synéchies palpébrales sont fréquentes en cas d'atteinte conjonctivale (cas de GUISEAUD).

b) l'autre où l'évolution a été constamment et longtemps grave autant par l'importance des lésions cutanées que par l'atteinte de l'état général et où la guérison est surement due en grande partie à la réanimation énergique associée aux antibiotiques et aux corticoïdes, corrigeant les perturbations métaboliques et les surinfections.

Les cas de récidives sont rares : LYELL en rapporte deux, le premier du à l'Aspirine, le deuxième a été volontairement provoqué en redonnant au malade, sous surveillance le médicament incriminé (Alka Seltzer) faisant réapparaitre deux jours plus tard les décollements épidermiques typiques.

Enfin chez certains malades, on retrouve dans les antécédents des poussées analogues mais plus atténuées.

5 éruptions pour le cas 1 de LYELL
3 pour le cas de ROOK
2 pour le cas de GILL

LES EXAMENS BIOLOGIQUES :

Si les examens rapportés décellent des anomalies, celles-ci sont discordantes et n'apportent pas d'éléments décisifs sur le plan diagnostic.

* La vitesse de sédimentation assez constamment accélérée (BUREAU, CUIVAUD, THOREL, HEE)

* La N.F.S. est sensiblement normale dans la grande majorité des cas on note toutefois assez souvent une anémie qui chez certains malades est assez sévère. Les globules blancs sont tantôt augmentés tantôt diminués et l'on peut voir :

- soit une hyperleucocytose vers 10 000 - 15 000 avec polynucléose traduisant une banale surinfection,
- soit une leucocytose avec inversion de la formule avec des mononucléaires à 81 % (cas de LANG et WALKER)
  82 % de L et 6 % de M (cas de MILLIET)
  65 % LM (BUREAU BARRIERE)
- rarement une leucopénie (Jaeger RUSKIN, thèse de FELIX)

Quelques cas sont à mettre à part car il existait soit des cellules anormales, soit des atypies cellulaires.

. le cas de Degos et Garnier, publié en 1953 sous le nom de leucémie lympho monocytaire suraigue à forme bulleuse et clivage épidermique généralisé.

. cas de Jadassohn et Paillard : l'hyperleucocytose de 25 000 à 57 000 avec atypie monolymphocytaire.

* Une hypoprotidémie est habituelle conséquence de la déperdition plasmatique (Bazex 50 g/l, Mauplit 48,5 g/l) ; le rapport albumine/globuline est souvent inversé et les α et γ globulines sont soit augmentées soit diminuées.
* L'azotémie variable, plus fréquente lors de l'apparition des lésions serait liée à la déshydratation, l'oligurie et l'importance de la lyse cellulaire.
* L'oligurie est habituelle avec albuminurie au début et parfois hématurie et cylindrurie témoin de l'atteinte rénale fonctionnelle et de la déperdition plasmatique.
* Les autres examens :

- les hémocultures sont en règle négatives (DEGOS et BOCARA ont trouvé du staphylocoque doré dans une observation)

- les examens bactériologiques révèlent soit des germes cutanés ou des germes de surinfection (staphylocoque doré chez les enfants d'après LYELL et SAMUELS).

* Le liquide des bulles :

Stérile en règle, il est sérofibrineux avec Rivalta positif contenant des lympho et mono surtout chez Montastier qui découvre des cellules comportant des inclusions cytoplasmiques virales.

ANATOMO - PATHOLOGIE :

Les autopsies sont peu nombreuses et si les lésions cutanées sont typiques on ne retrouve dans la plupart des cas aucune atteinte viscérale.

- quelques observations montrent que le phénomène morbide est étendu à tout le revêtement épithélial.

  . érythème trachéal et nécrose des tubes rénaux (LYELL).

  . des ulcérations antro-pyloriques avec hémorragies digestives, gastrite aigue avec exulcération et vaso dilatation de la muqueuse (MILLIET) mais la malade était sous corticoïdes.

  . épithélium œsophagien détruit.

- des biopsies cutanées pratiquées en pleine évolution du syndrome ont permis de préciser l'histologie des lésions.

C'est LYELL le premier qui a préciser les altérations observées au niveau des différentes zones du revêtement cutané :

- nécrose des cellules épidermiques en totalité
- décollement dermo-épidermique
- intégrité presque complète du derme et des annexes.

En 1967, BAZEX, SALVADOR et collaborateurs ont analysé avec plus de précision les altérations histologiques, notant leur aspect à différents niveaux et aux stades successifs ; ils en ont synthétisé l'évolution : ces auteurs décrivent ainsi 4 ordres de lésions et 3 stades évolutifs :

A) LES LESIONS :

1) Zone érythémateuse à la périphérie des éléments noirâtres et des bulles.

Le derme présente un oedème diffus dans sa partie superficielle et les capillaires sont dilatés ; mais il n'existe pas d'infiltrat. Il se produit une rupture entre le derme et l'épiderme, celui-ci est séparé du derme par une mince zone contenant de la fibrine ; les cellules de la basale disloquée possèdent en majorité un noyau foncé et leur protoplasme se charge de granulations de mélanine.

.../...

2) Plages brunâtres récentes :

Le derme présente des lésions identiques à celles de la période précédente. Les cellules chargées de mélanine se séparent les unes des autres et tombent dans la fente entre le derme et l'épiderme.

Les couches les plus profondes du corps muqueux de Malpighi subissent une nécroliose nette. Leur noyau devient homogène et hyperchrome. Le protoplasme tantôt basophile tantôt clair ; la partie supérieure du corps de Malpighi est intacte ainsi que la couche granuleuse et la couche cornée.

3) Les bulles :

La bulle est strictement sous épidermique. La cavité cloisonnée par des filaments de fibrine, ne contenant que peu de cellules Malpighiennes en voie de nécrose et des cellules basales pigmentées. Son toit est ferme d'un épiderme d'aspect identique à celui des taches brunâtres récentes.

Les lésions dermiques sont toujours aussi discrètes.

4) Plages brunâtres le 4ème jour après leur apparition :

Les altérations dermiques sont identi ues.

L'épiderme est nécrosé en totalité. Par endroit, les cellules sont réduites à l'état de squelette : le protoplasme entièrement vide, le noyau est picnotique et homogène ; d'autres plages présentent des cellules à noyau rabutiné et entouré de protoplasme basophile, à l'intérieur duquel on aperçoit des granulations arrondies, de dimensions variables, non colorables par les méthodes habituelles.

Les cellules ont perdu une partie de leurs filaments d'union et certaines isolées tembent dans l'espace entre derme et épiderme.

B) L'EVOLUTION DES LESIONS :

STADE I

Il se produit une rupture entre derme et épiderme et les cellules basales disloquées se chargent de granulations de mélanine.

.../...

STADE 2 :

L'épiderme se nécrose progressivement en commençant par les couches les plus profondes et une bulle strictement sous épidermique peut apparaître.

STADE 3 :

La nécrose de l'épiderme est totale.

Ces auteurs insistent particulièrement sur la présence d'un grand nombre de cellules contenant des granulations de mélanine et situées au-dessous du corps muqueux de Malpighi. Ce phénomène pourrait expliquer la coloration brunâtre de l'épiderme malade.

Cette hyper mélanose est retrouvée par de nombreux auteurs (BOCCARA, HEE, TEMINE, PRIVAT, POIRIER, STAHL, MILLIET). ROLLIER et BOCCARA pensent que non seulement la surcharge mélanique mais auqqi les phénomènes de capillarite (dilatation et extravasation) expliquent cette coloration particulière.

En fait, très souvent les biopsies ont été faites à un stade de la maladie où l'épiderme était déjà nécrosé en totalité.

Mais il est possible de retrouver des biopsies plus précoces dans la littérature.

ARRIGHI a pu mettre en évidence à un stade précoce une exosérose sans vésiculation avec oedème ininterrompu du corps papillaire.

ROLLIER a pu pratiquer plusieurs fois une biopsie à la phase d'érythème simple et a pu remarquer des aspects identiques à ce premier stade de l'atteinte cutanée. "Il s'agit d'une réaction primitive du derme superficiel qui est le siège d'une capillarite diffuse, parfois légèrement nécrotique d'un oedème considérable, d'une réaction cellulaire à prédominance histiocytaire, d'une mélanogénèse intense."

Cette réaction dermique suraigue est isolée, l'épidermolyse bulleuse sous épidermique la suivra, le derme restant pratiquement silencieux à partir de ce moment seulement.

Il se trouve que l'on a pu pratiquer des biopsies cutanées à un stade encore plus précoce.

En effet, SCHRULONE a pratiquer des biopsies cutanées chez un malade qui présentait une septicémie, et alors que rien ne pouvait le faire soupçonner un syndrome de LYELL apparu quatre jours plus tard.

L'auteur observa des lésions dermiques à type d'infiltrat péri-

.../...

vasculaire et une dégénérescence fibroblastique, ceci fut confirmé par une biopsie après le décès du malade.

Tous ces phénomènes se produisant à la phase prébulleuse, laissent leur empreinte au sein du derme.

Ainsi, ROLLIER et BOCCARA en faisant de nombreuses biopsies à des stades différents ont vu se constituer la bulle.

- phénomènes de congestion, de dilatation capillaire, d'infiltration oedémateuse, de surcharge mélanique ;
- un infiltrat péri-vasculaire a pu être noté, mais de type différent selon les observations : polynucléaires de toutes sortes ou infiltrat lympho-histo-monocytaire.

La nécrose épidermique constante, son immense étendue parfois 90 % du revêtement cutané, avec le clivage dermo-épidermique en font le critère fondamental du syndrome de LYELL. Mais tous les degrés de nécrose sont observés, parfois il s'agit d'une nécrose fortement éosinophile (GARNIER, MILLIET).

Dans un certain nombre de cas, les bulles du début au lieu d'être dermo-épidermiques se sont révélées intra-dermiques pures. LYELL interprétait ce fait comme une différence d'intensité du phénomène.

L'étude cellulaire du liquide de ponction des bulles a montré dans la majorité des cas un envahissement lympho-histio-monocytaire, rarement des polynucléaires éosinophiles à un taux appréciable.

L'évolution anatomo-pathologique comprend un stade pré-bulleux avec capillarite de type allergique, avec exacubation de la mélanogénèse, oedème intense et souffrance cellulaire, les trois autres stades restent ceux bien décrits par BAZEX.

L'évolution des lésions est très rapide -après une phase de prénécrose où les lésions histologiques sont très expressives- s'installe un silence dermique qui suit la nécrolyse de l'épiderme.

Les caractéristiques histologiques de la maladie de LYELL permettent de confirmer le processus de désépithélialisation etgarantissent par leur spécificité l'autonomie du syndrome de LYELL.

ETIOPATHOGENIE :

Si la clinique du syndrome de LYELL est bien connue, son étiopathogénie est encore incertaine.

Nous étudierons successivement les différentes causes invoquées puis nous essaierons d'expliquer leur mécanisme.

ETIOLOGIE :

En rapportant ses quatre premiers cas, LYELL suggéra que l'atteinte strictement épidermique était due à une "toxine circulante" ; mais il signalait la prise dans les jours précédents l'éruption de poudre de Dover et Aspirine chez un de ses malades, et de Butazolidine chez un autre.

Par la suite, de nombreux auteurs publièrent des observations identiques incriminant de nombreux médicaments.

Cependant deux autres étiologies ont été proposées depuis : l'une bactérienne, l'autre virale.

A) L'origine toximédicamenteuse :

La plupart des auteurs incriminent la prise dans les jours précédents l'éruption de médicaments divers ; parfois un seul, souvent plusieurs médicaments à la fois ont été prescrits.

La liste est longue et variée et s'allonge sans cesse, mais certains produits reviennent avec une fréquence non négligeable.

KAYSSEN dans sa thèse, reprenant une statistique de LYELL et y ajoutant ses 7 cas d'observations personnelles note que sur 86 cas :

- les sulfamides sont responsables de 28 cas soit 32 % dont la moitié est du au Sultirène.
- les autres produits : 30 cas soit 36 % se classent ainsi :
  - pyrazolés, phénylbutazone et pyramidon 13 cas
  - barbituriques et anticonvulsivants (Dihydan) 7 cas
  - divers antibiotiques et aspirine 10 cas
- étiologie virale ou inconnue 28 cas soit 32 %
  - virus A P C 11 cas
  - inconnue 17 cas

.../...

Une étude de CAMPOS portant sur 240 cas publiés retrouve 130 fois les médicaments incriminés et il dresse la liste suivante :

- sulfamides 30 cas
- barbituriques et anticonvulsifs 19 cas
- butazolidine et divers pyrazolés 31 cas
- pénicilline 16 cas

GRATER en étudiant la tolérance cutanée des médications anti-infectieuses chez 3 600 sujets allergiques a renoncé à l'étude de la sulfaméthoxypyridazine (Sultirène) en raison de la survenue de deux cas graves d'intolérance à type de manifestations bulleuses cutanées parmi 40 cas étudiés.

STEWART, MODIN et DANTO rapportent une statistique sur 683 sujets ayant absorbé du Sultirène, 25 d'entre eux présentèrent des accidents dont 22 de type cutané à type d'éruption maculo-papuleuse, urticarienne ou morbiliforme ou scarlatiniforme, qui sont à rapprocher des manifestations du début du syndrome de LYELL.

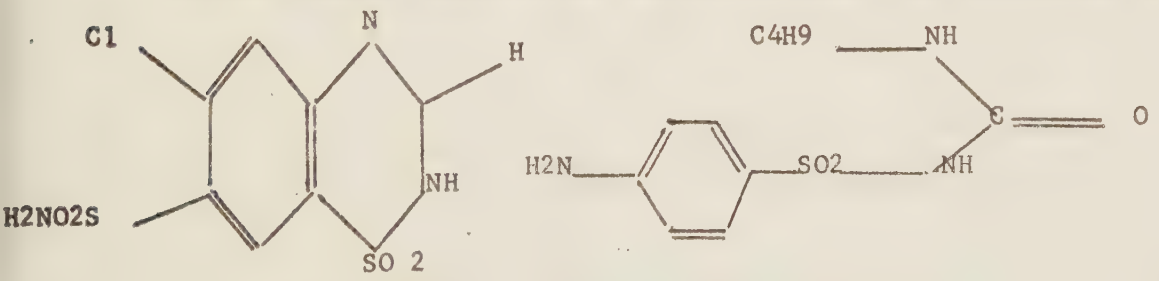
Il semble intéressant de rechercher s'il existe un lien de parenté chimique entre les diverses substances qui peuvent être considérées comme responsables du syndrome de LYELL.

DORRIER et BRIVALDY les classent en quatre groupes :

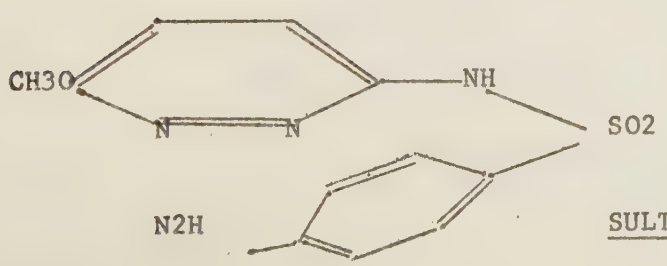
1) Les sulfamides :

Leur pouvoir allergisant est bien connu et nous avons vu que dans 20 à 30 % des cas les sulfamides anti-bactériens, le Diamox et les hypoglycémiants ont été tenus pour responsables.

La parenté chimique est due à la présence d'une fonction SO 2 NH liée à une chaine hétérocyclique hexagonale ou pentagonale où peuvent entrer du soufre et de l'azote, dans le cas des diurétiques, les hydrogènes du soufre sont libres.

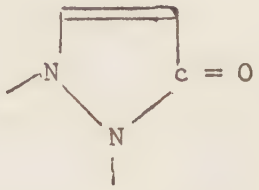


DIURILIX



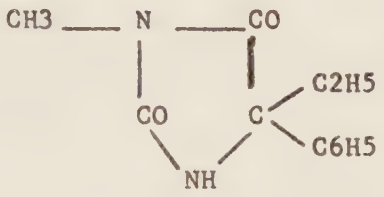
SULTIRENE

2) Les pyrazolones forment un groupe où le syndrome de LYELL est souvent rencontré ; ils présentent une molécule avec un hétérocycle pentagonal avec deux atomes d'azote et une cétone ; schématiquement :

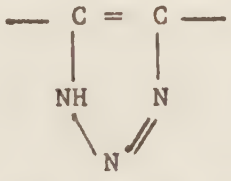


A ce groupe appartiennent l'antipyrine, le pyramidon, la butazolidine, l'aminopyrine.

On peut rapprocher de ce groupe composé d'hétérocycles pentagonaux la mésantoïne retrouvée dans certains cas ; comme le pyramidon sa molécule renferme deux atomes d'azote non voisinant et deux fonctions cétones au lieu d'une :

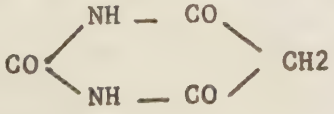


De même la préparation incriminée par KORTING et HOLZMANN renferme à côté du météchlorphénol une substance hétérocyclique à cycle pentagonal, l'aminotriazol :



L'ensemble de ces composés se retrouvent seuls ou associés dans environ 20 % des cas où les médicaments sont en cause.

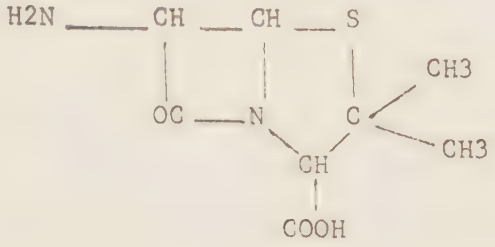
3) Les Barbituriques et les hydantoïnes tous dérivés de la malomylurée présentent une analogie chimique et structurale et sont également en cause dans de nombreux cas, environ 10 % des cas "médicamenteux" :



Acide barbiturique

.../...

4) Enfin certaines substances sans lien de parenté chimique apparent sont tenus responsables de l'affection ; et parmi ceux-ci on retrouve plus fréquemment semble-t-il la Pénicilline ; mais il présente lui aussi un hétérocycle pentagonal dans son constituant l'acide amino pénicillanique :



Entrent enfin dans cette catégorie, la phénolphtaléïne, l'actinomycine etc...

Au terme de cet essai de classification des substances dont on a reconnu l'utilisation précédant les symptômes cutanés, peut-on admettre une similitude d'action entre des composés dont les propriétés pharmacodynamiques sont très différentes ? On ne peut répondre actuellement que par le doute en notant la présence fréquente dans l'ensemble de ces composés d'hétérocycle où souvent la succession :

N—CO—N ou N—SO—C N—N—CO revient souvent.

B) L'étiologie bactérienne :

Surtout soutenue par les auteurs anglo-saxons qui ont isolé du staphylocoque doré pathogène sur les lésions cutanées et ceci toujours chez des enfants.

SAMUEL en a trouvé à deux reprises dans le liquide des bulles et LYELL en observe 6 dans lespremiers mois de 1968.

Le fréquence selon ces auteurs serait d'une fois sur deux

30 sur 74 selon LYELL

29 cas sur 42 pour SAMUEL

Le mécanisme par lequel le staphylocoque doré pathogène entrainerait les lésions cutanées est inconnu. SAMUEL avance l'hypothèse d'une libération anormalement importante de dermo-nécrotoxine ou la production de hyaluronidase accrue, ou les deux.

Mais lorsque l'on compare la fréquence des surinfections des lésions cutanées dans les observations on peut se demander s'il ne pourrait s'agir pour ces staphylocoques de simple agent de surinfection ; de plus, l'hypothèse d'une étiologie bactérienne doit expliquer pourquoi on ne la retrouve pas chez l'adulte.

C) L'étiologie virale :

Le rôle d'un virus, qu'il s'agisse d'une affection virale primitive ou bien d'un virus de sortie n'est pas impossible ; si cette hypothèse n'a été que rarement soulevée, elle se heurte souvent en pratique aux difficultés techniques de réalisation pour la vérifier et l'on doit porter un grand intérêt aux recherches virales de MONTASTIER.

Travaillant à partir des lésions conjonctivales, buccales, vaginales et cutanées de sa malade, il réalise des ensemencements et des inoculations sur milieu adéquat ; plusieurs passages successifs ayant été faits et ont permis d'isoler un virus transmissible en série et d'observer des inclusions virales dans les cellules.

Son rôle pathogène cutané se retrouve dans les cultures et la présence d'un anticorps anti viral spécifique dans le sang de la malade a pu être mis en évidence à l'immunofluorescence.

Les recherches virales se révèlent négatives pour MAVEN et VANDRALE.

VERDAGUER et Coll. ont pu constater de leur côté dans le sérum d'un malade présentant un syndrome de LYELL un taux de positivité élevé et une courbe du taux des anticorps démonstrative d'une infection contemporaine à virus APC.

Si l'on admet l'étiologie virale, on peut établir un rapprochement de ces cas avec les syndromes de LYELL décrits à la suite de vaccinations àvirus mort ou vivant comme poliomyélitique ou antivariolique.

Il reste enfin 20 % des cas environ où il est impossible de trouver une cause précise à la maladie.

Les causes susceptibles de déclencher un syndrome de LYELL sont variées, et l'unité du problème étiologique semble avant tout être assuré par la notion de terrain ; il semble exister chez certains sujets une prédisposition constitutionnelle ou acquise due à des agressions répétées à réagir plus ou moins intensément au niveau de leur revêtement cutané.

.../...

PATHOGENIE :

Si nous admettons qu'une prise médicamenteuse, une agression virale ou autre puisse déclencher l'épidermolyse, quel peut en être le mécanisme ?

1) Toxique ?

LYELL dans son article initial expliquait l'épidermolyse par un mécanisme de toxidermie : la nécrolyse étant précédée par une phase de toxémie circulante qui contribuait à la perturbation de l'état général et ensuite seulement se produisait l'attaque de l'épiderme ; il semble que cette exploration soit peu acceptable car une intoxication est habituellement le résultat d'une prise de doses anormalement importantes ou longue de toxique. Or si les médicaments incriminés circulent bien par voie sanguine, les accidents n'apparaissent que chez certains sujets et pour des doses habituelles parfois minimes, et parfois dès la première prise, rarement à la suite de prise antérieure sansibilisante.

De plus ce mécanisme ne s'explique guère dans l'hypothèse d'une étiologie virale.

Il semble donc nécessaire de faire intervenir d'autres mécanismes pour expliquer ce syndrome.

2) Par un mécanisme enzymatique d'origine génétique ?

R. DEBRE, LAMY, LAMOTTE invoquent une intolérance médicamenteuse constitutionnelle par déficit enzymatique héréditaire.

Cette conception pathogénique met l'accent sur le rôle du terrain recepteur et certains faits troublants abondent dans ce sens :
BUREAU et BARRIERE signale le cas de cette jeune malade qui n'a pris aucun médicament et dont seule la peau exposée au soleil a présenté l'aspect ébouillanté alors que les zones cachées présentaient un aspect bulleux se rapprochant beaucoup de certaines lésions d'érythème polymorphe.

De plus nous savons actuellement que la sensibilité innée à certains médicaments a une base génétique. Chez certains sujets, un déficit héréditaire ou une substance probablement enzymatique interdit le métabolisme correct du médicament : par exemple les barbituriques dans la porphyrie.

Quoiqu'il en soit, si le rôle du terraïn est très probable, il semble s'agir d'un etrrain particulier propre à se sensibiliser à des agents divers.

.../...

3) La théorie allergique ?

* ROOK a émit l'hypothèse d'une réaction cutanée non spécifique à un microbe ou à un toxique.

* A l'opposé SOLTERMANN dès 1959 repousse la théorie de LYELL et pense à un mécanisme allergique, s'appuyant pour cela sur les différents cas où une sensibilisation antérieure a précédé l'apparition du syndrome.

Il notait en outre que souvent existait une période de 9 jours entre l'ingestion du médicament et la maladie (comme dans l'éruption du neuvième jour) correspondant à une période de sensibilisation, ceci chez des malades présentant un terrain particulier.

Cette théorie permet d'expliquer que la diffusion du phénomène et le tableau de choc de ces malades, l'atteinte spécifique de l'a gression.

Nous retiendrons en sa faveur :

- la notion d'antécédents dermatologiques allergiques et de terrain particulier (urticaire, eczéma fréquent, réactions allergiques aux médicaments)

- la notion de récidives

Certaines observations sont troublantes car non seulement il y a une notion de récidive mais aussi de degré d'intensité variable de la récidive

. un malade de Saint-André présente une manifestation de type bulleux après ingestion de quinine et dérivé pyrazolinique + phénobarbital pour accès palustre ; puis l'ingestion de quinine et d'un autre pyrazolinique déclencha un syndrome de LYELL typique qui guérit avec hyperpigmentation résiduelle. L'absorption d'un comprimé du second divisé pyrazolinique provoqua une reviviscende érythémateuse.

. un malade de VANKOS a présenté un syndrome de LYELL après ingestion d'un mélange à base de belladone et de barbiturique ; à deux reprises avant il avait présenté un érythème parès avoir pris un sulfamide. L'auteur pratiqua une réaction de Prausnitz-Kustner inversée : au lieu d'apporter chez un témoin sain l'antigène supposé responsable à l'endroit où l'on aurait injecté du sérum du malade présumé allergique, l'auteur a fait ingérer au témoin les deux produits en cause puis a injecté en sous cutané le sérum du malade. Ces tests ont été positifs et l'auteur conclue à un phénomène d'allergie aigue.

.../...

La théorie allergique repose donc sur des bases solides, et elle rejoint et complète la théorie de R. DEBRE dans la mesure où l'on considère que le témoin allergique est constitutionnel et s'appuie sur des bases génétiques bien connues.

Mais de nombreux cas d'épidermolyse sont survenus en dehors de toute prise médicamenteuse récente.

Pour BUREAU les antécédents d'angines à répétition seraient à retenir, ne serait-ce que par la fréquence avec laquelle elles ont été observées (LYELL, SOLTERMANN, HAVEN, BUREAU) et il pose le problème d'une liaison d'un phénomène "microbien" ou plutôt viral et médicamenteux.

On peut en particulier rapprocher certaines de ces éruptions : des éruptions du 9ème jour (l'intervalle de 9 jours est plusieurs fois signalé).

On serait en présence d'un phénomène de liotropisme de Milian : réveil d'un germe (mais les recherches microbiennes sont négatives chez la plupart des auteurs sauf les surinfections) ou plutôt d'un virus latent.

Le médicament ou le virus se comporterait comme des antigènes agissant sur un terrain sensibilisé, praparé, par une agression précédente.

L' agression "préparante" pourrait être, soit toxique (médicamenteuse) soit infectieuse (virale en particulier).

L' agression déclenchante serait alors due à l'un des deux agents précédents, agissant secondairement sur le terrain précédemment sensibilisé par un ou plusieurs contacts.

Les prodromes à type d'affections grippales ou les angines des observations de SOLTERMANN, HAVEN, VAN DAELE, LYELL) tous ces symptômes qui ont dans plusieurs cas entrainé la prise médicamenteuse ne sont peut-être que les prémices d'une affection à virus de sortie ou affection virale primitice, ce qui expliquerait la découverte chez certains auteurs des virus et des anticorps antiviraux, les médicaments jouant le rôle d' agression déclenchante.

On peut imaginer qu'une identité absolue des agresseurs ne soit pas nécessaire au cours des agressions successives, à condition qu'un dénominateur antigénique commun se retrouve toujours à l'oeuvre que le support soit toxique ou viral.

Il y aurait alors une collaboration intense entre virus et médicament rendant leurs effets complémentaires.

Dans le cadre de cette hypothèse, la prise médicamenteuse pourrait être sans rapport étiologique direct : par exemple la prise de Sultirène

.../...

très fréquente ne serait due qu'à la grande fréquence d'administration de ce produit ; le virus jouant le rôle alors d'agression déclenchante. Cette notion nous permettrait d'expliquer aussi les 20 % de cas où les médicaments ne sont pas retrouvés dans les antécédents ; les virus ne pourraient-ils pas être responsables de ces 20 % de syndrome de LYELL ? et on sait combien il peut être difficile de les mettre en évidence, et leur recherche est loin d'être systématisée dans ce syndrome.

ETUDE NOSOLOGIQUE :

Le Syndrome de LYELL, maladie fréquente, typique et longtemps méconnue, a soulevé et continue de le faire, de nombreuses discussions du point de vue nosologique.

Cet apparent paradoxe provient du fait que ce syndrome se situe aux frontières de plusieurs affections avec lesquelles il a été longtemps confondu. LYELL l'a distingué en 1956 en comparant avec justesse ce syndrome qui porte son nom à une brulure étendue : cette image évocatrice véhicule l'essentiel de la maladie de LYELL.

Si les discussions ont parfois confirmé son individualité par rapport à certaines bulloses, dans d'autrescas les problèmes restent plus ou moins en suspens.

Avant d'entreprendre cette étude, rappelons brièvement les caractéristiques essentielles du syndrome :

- cliniquement début brutal et décollements épidermiques extensifs extrêmement alarmants rappelant l'aspect des grands brûlés.

- histologiquement : clivage épidermique avec nécrolyse mais sans acantholyse. Le derme demeure indemne.

Comme le soulignent SOLTERMANN, GARNIER et DEBRE : des cas de maladie de LYELL se retrouvent dans la littérature et l'on peut faire remonter les origines de la maladie jusqu'en 1919 époque ou BROCQ décrivait le pemphigus subaigu malin à bulles extensives. Il caractérisait ce syndrome par un début fréquent par les muqueuses et l'aspect spécial des lésions cutanées qui offrent rapidement au niveau des bulles rompues, des surfaces à vif, suintantes, sanguinolentes, sans tendance à la réparation et qui s'étendent progressivement par les bords, par décollement de l'épiderme cerné.

Cette extension périphérique jointe à la gravité de l'état général, malgré une fièvre modérée, constitue un ensemble caractéristique qui permet non seulement de le différencier des dermatites polymorphes mais encore de toutes les autres affections bulleuses.

GARNIER qui cite BROCQ écrit à ce propos : "Je crois que compte-tenu de la précision de ses descriptions, de sa connaissance des éruptions bulleuses... on ne peut qu'être convaincu que le pemphigus aigu ou subaigu malin à bulles extensives, correspond au syndrome de LYELL".

.../...

Par contre on doit distinguer le syndrome de LYELL des autres dermatoses bulleuses aigues.

Comme LYELL l'a fait dans son travail original on peut éliminer d'emblée les maladies bulleuses suivantes :

- le pemphigus vulgaire
- la dermatite de DUHRING-BROCQ
- plus difficilement l'érythème polymorphe bulleux (toxidermie bulleuse) qui n'a dans sa forme habituelle ni la brutalité ni l'extension des lésions cutanées de ce syndrome. Nous y reviendrons.

C'est BUREAU et BARRIERE qui ont le mieux délimité les frontières du syndrome de LYELL.

Il existe des difficultés diagnostic avec :

- le pemphigus aigu fébrile de NODET et plus rarement les poussées bulleuses au cours d'affections septicémiques.
- le syndrome de STEVENS-JOHNSON
- les toxidermies bulleuses sévères.

A) LE PEMPHIGUS AIGU FEBRILE GRAVE (de NODET) :

VILANOVA et PINOLAGUADE en ont fait une étude dont nous reproduisons un tableau.

Pour ces auteurs, sous le nom de pemphigus aigu fébrile grave, NODET décrit en 1880 une affection rare qui atteint avec prédilection les bouchers et les sujets qui manipulent des animaux morts comme les équarisseurs et les tanneurs,ou des débrits d'animaux comme le fumier. VILANOVA en décrit une observation chez un ouvrier agricole travaillant avec des amas de fumier.

L'existence d'une plaie accidentelle siégeant généralement aux mains et souvent retrouvée peu avant le début de la maladie fait penser à une inoculation. Une infection au point de la blessure (panaris) et parfois à distance a été retrouvée dans certains cas.

L'affection se présente comme un syndrome bulleux généralisé : après un début brutal sans problèmes, avec une réaction fébrile importante à 40° accompagnée d'une symptomatologie générale grave et intense apparaissent rapidement en peau saine ou bien sur des taches érythémateuses, des petites bulles séreuses ou hémorragiques. Le signe de NIKOLSKY est souvent négatif, les bulles se généralisent et s'ouvrent mettant à nu une grande surface cutanée. Mais ce stade est nettement secondaire à la phase bulleuse, la localisation aux muqueuses fait souvent défaut.

.../...

- Malgré de nombreuses recherches, aucun germe valable n'a pu être mis en évidence. Cependant l'évolution autrefois mortelle se fait maintenant vers la guérison grâce à une antibiothérapie massive, ce qui semble bien confirmer l'étiologie infectieuse de ce pemphigus.

L'histopathologie a été discutée actuellement on peut admettre avec VIL ANOVA, une bulle sous épidermique, sans acantholyse, avec exocytose à polynucléaire.

Les éruptions bulleuses au cours de septicémies : sont caractérisées selon VILANOVA par un polymorphisme clinique où s'entremêlent bulles, pustules et très fréquemment purpura, ainsi que l'existence d'une symptomatologie appartenant au tableau septicémique.

L'importance des signes généraux l'emporte beaucoup sur les phénomènes éruptifs. La fièvre est en rapport avec la septicémie responsable et l'hémoculture est positive. Le pronostic est celui de la septicémie.

Et l'on peut dire avec BARRIERE et BUREAU que les septicémies bulleuses prennent rarement l'aspect d'emblée du syndrome de LYELL.

En conclusion, le pemphigus aigu ou maladie de NODET a des caractères étiologiques, cliniques et évolutifs qui lui ont assuré une autonomie reconnue, et selon DEGOS cette maladie conserve une personnalité indiscutable et la notion de profession se retrouve toujours.

B) LE SYNDROME DE STEVENS JOHNSON : décrit par ses auteurs en 1929 a vu sa place nosologique longuement discutée. Actuellement la plupart des auteurs (BUREAU, GOLDMANN, BRIZARD, DUPERRAT) le considèrent comme une forme clinique particulière des érythèmes polymorphes bulleux.

Pour BUREAU et BARRIERE, c'est avec cette affection que le syndrome de LYELL possède les points de rapprochements les plus étroits.

Le syndrome de STEVENS JOHNSON se caractérise par son début habituellement brutal et observé surtout chez des sujets jeunes ; il associe à une grave atteinte de l'état général, avec fièvre et frissons, une conjonctivite bilatérale, des lésions buccales et péri-buccales, constamment retrouvées alors que les lésions génitales sont moins fréquentes. Les lésions cutanées à type d'érythème polymorphe, macules ou papules ont parfois un aspect en cocarde, avec des vésicules ou des bulles ; ces dernières étant toujours de petite taille et non extensives ; le signe de NIKOLSKY est négatif.

A ce tableau s'ajoutent souvent des complications respiratoires (pneumonie atypique) ; l'histologie rejoint celle de l'érythème polymorphe bulleux.

.../...

En effet, la bulle du syndrome de STEVENS JOHNSON est en règle sous épidermique, ainsi que BRIZARD le décrit, le toit de la bulle est formé par l'épiderme en entier. Le corps muqueux surtout dans sa partie profonde est plus ou moins nécrotique et de plus, il existe une exocytose dans la bulle ainsi formée tandis que le derme présente un infiltrat lympho-plasmocytaire périvasculaire.

Généralement favorable, l'évolution semble conditionnée par la gravité du syndrome général et laisse parfois quelques séquelles oculaires telles que des synéchies.

Avant que le syndrome de LYELL soit connu, de nombreux auteurs dans plusieurs observations hésitèrent à poser un diagnostic de STEVENS JOHNSON: ainsi BUREAU et BARRIERE chez un cas de malade qui prend successivement Aspirine puis Rovamycine et fait une éruption bulleuse ; GRIVEAUD en 1951 à propos d'une fillette de 5 ans qui a un aspect d'ébouillantée.

BOQUIEN et coll. après vaccination antivariolique trouvent un décollement en nappe qu'ils classent STEVENS JOHNSON.

Pour CONNOR et GOLDMANN il y aurait beaucoup d'analogies entre le syndrome de STEVENS JOHNSON et le syndrome de LYELL. On retrouve d'après l'auteur : un début brutal, une atteinte très grave de l'état général, des manifestations muqueuses (buccales, génitales, oculaires) une éruption cutanée généralisée avec bulles et une nécrose épidermique débutant par la partie profonde du corps muqueux de Malpighi.

BUREAU insiste sur les difficultés de différencier la syndrome de LYELL et le syndrome de STEVENS JOHNSON, et BAZEX conclut en disant qu'il serait séduisant de considérer la maladie de LYELL comme une forme de la maladie de STEVENS JOHNSON et en conséquence de décrire trois types d'érythèmes polymorphes par ordre de gravité croissante : forme bénigne, forme STEVENS JOHNSON, forme type LYELL ; et l'auteur conclue "le syndrome de LYELL n'est-il que la forme gravissime de STEVENS JOHNSON ? C'est probable".

On peut rapprocher cette théorie uniciste des constations faites au Maroc par BERGOEND, LOFFER, AMAR et MALLEVILLE : au cours d'une épidémie de méningite cérébro-spinale, une campagne de masse prophylactique fut entreprise avec un sulfamide retard, la Sulforméthosine et elle toucha 110 000 personnes.

.../...

Le médicament fut donné en dose unique à un tiers des sujets alors que les 2/3 reçurent des doses hebdomadaires répétées pendant une période allant jusqu'à 3 mois. Mille sujets (contre cinq seulement après la dose unique) présentèrent des réactions cutanées qui apparurent dans la grande majorité des cas (80 %) entre le 7ème jour et le 28ème jour ; 80 % des réactions étaient fugaces (eczéma, érythème polymorphe) ; 10 % étaient de gravité moyenne (ectodermose érosive pluriorificielle) et 10 % étaient sévères (syndrome de STEVENS JOHNSON, syndrome de LYELL) et 11 cas mortels survinrent après les doses répétées.

C) LES TOXIDERMIES BULLEUSES GRAVES :

Si dans leurs formes habituelles elle ne peuvent être comparées au syndrome de LYELL, certaines formes aigues et sévères s'en rapprochent beaucoup.

Il faut retenir cette comparaison car dans un grand nombre de cas de syndrome de LYELL, on peut envisager une étiologie toxi-médicamenteuse.

Pour MUREAU des formes de passage doivent exister entre les toxidermies bulleuses classiques et le syndrome de LYELL. Il a été observé en cours de traitement par les sulfamides et la streptomycine des éruptions bulleuses graves ; ces formes aigues et sévères se rapprochent du syndrome de LYELL.

En conclusion de ce chapitre, nous dirons avec BAZEX, DUPRE, PARANT, CHRISTOL que le syndrome de LYELL pourrait être considéré comme la forme la plus grave et la plus suraigue de l'érythème polymorphe.

TRAITEMENT :

En l'absence d'étiologie précise, le traitement est essentiellement symptomatique. De par leurs aspects, les malades se présentent cliniquement comme des grands brûlés et ils présentent un état de choc et de déshydratation.

1) Il faut donc isoler ces malades afin d'écarter au maximum l'apparition de surinfections, chez ces malades choqués où le revêtement cutané détruit n'oppose plus son rôle de barrière aux germes ; les surinfections sont gravissimes.

Au mieux, il faudrait les placer dans un milieu stérile (chambre et literie), si cela n'est pas possible, il semble indispensable de les envelopper dans des draps stériles.

2) Perfuser de prime urgence, afin d'obtenir une réhydratation et une rééquilibration ionique pour permettre un fonctionnement rénal satisfaisant ; les perfusions seront guidées par les ionogrammes ; rarement l'absence de lésions bucco-pharyngées étendues permet au malade de s'alimenter normalement.

3) Transfuser à la moindre anémie.

4) Prescrire systématiquement des antibiotiques à large spectre.

5) Traiter les lésions cutanées avec des antiseptiques doux et éventuellement bains antiseptiques et analgésiques.

En outre,

de nombreux auteurs font une corticothérapie à doses massives à la fois à visée antichoc et d'autre part dans l'hypothèse d'un mécanisme allergique, afin de diminuer les réactions immunologiques.

De plus, il ne faut jamais omettre d'interdire tous les médicaments pris par le malade dans les jours qui précèdent le début de l'éruption.

L'évolution, même sous traitement est capricieuse mais dans la majorité des cas, l'action de cette thérapeutique ne fait aucun doute ; les corticoïdes sont couramment utilisés, les antibiotiques ont une utilité incontestable, la réanimation et le maternage sont essentiels.

C O N C L U S I O N

1) Nous rapportons le cas d'un syndrome de LYELL survenu chez un garçon de 3 ans ½ après la prise de Sultirène, puis se compliquant d'une hépatite cytolytique, toxique, l'antigène australia n'ayant pas été retrouvé.

Si la description du syndrome de LYELL est récente, sa fréquence apparente semble augmenter. Sa mortalité qui a diminué grâce au traitement, survient actuellement dans un tiers des cas environ. Le pronostic est moins bon chez l'adulte que chez l'enfant.

2) Cliniquement, le syndrome de LYELL s'individualise par l'aspect de ses lésions cutanées de constitution brutale : après des prodromes divers apparaissent brutalement des lésions érythémato-maculeuses, rouge sombre, généralisées ; en quelques heures se forment de vastes placards induisant un décollement dermo-épidermique extensif de la plus grande partie de la peau, réalisant l'aspect ébouillanté. Les lésions muqueuses (oculaires, buccales, génitales) sont quasi constantes. Les viscères peuvent être atteints (reins et poumons surtout, rarement le foie). La biologie n'apporte aucun élément déterminant.

3) Sur le plan histologique, les lésions sont caractéristiques : au stade prébulleux on note un oedème, une capillarite et une mélanogénèse intense au niveau du derme. Au stade bulleux la nécrolyse épidermique massive aboutit à un décollement en nappes cependant que les altérations dermiques se font discrètes.

4) En ce qui concerne le traitement, il repose essentiellement sur la minutie des soins infirmiers, la réanimation auxquels associent la plupart des auteurs, antibiotiques, corticoïdes à hautes doses. Les résultats de ce traitement sont variables pour ces malades qui doivent être au fonds traités comme de grands brûlés, dans un pavillon aseptique spécial.

5) Le syndrome de LYELL apparaît dans les trois quarts des cas après une prise médicamenteuse (Sulfamides Retard, Pyrazolinique et Barbituriques) essentiellement, et on peut noter une certaine parenté stéréochimique de ces

molécules, mais dans certains cas, l'existence de virus a été prouvée ainsi que leur rôle pathogène. En ce qui concerne la pathogénie, il semble que la théorie de sensibilisation allergique soit la plus plausible, des facteurs de susceptibilité individuelle intervenant probablement.

6) Au point de vue nosologique il semble prudent de considérer le syndrome de LYELL comme distinct d'avec le syndrome de STEVENS-JOHNSON, tout en rappelant qu'il existe des cas frontières de classification bien délicate, ce qui justifie la tendance actuelle de considérer le syndrome de LYELL comme le stade gravissime d'une même maladie dont les formes mineures et graves seraient l'Erythème Polymorphe et le Syndrome de STEVENS-JOHNSON.

Sur le plan purement pratique, le médecin devra être prudent dans le choix et le maniement de nombreux produits mis à sa disposition ; il devra également se méfier des synergies médicamenteuses. Le nombre des spécialités augmentant sans cesse, il est à craindre que le nombre des réactions allergiques augmente dans une même proportion.

BIBLIOGRAPHIE :

1. ARRIGHI F. Trois formes crescendo d'intolérance cutanée à l'hydroxychloroquine ; érythème prurigineux en nappe (I) eczéma généralisé (II), syndrome de Lyell précédé d'un faux impétigo herpétiforme. (Bull. Soc. fr. Derm. 1962, 69, N° 5, 965-966)

2. BAZEX A. et coll. Maladie de Lyell, ses rapports avec la maladie de Stevens-Johnson. (Bull. Soc. fr. Derm. 1962, 69, 106-109)

3. BEAR M. Nécrolyse épidermique toxique. (Arch. of Derm. 1962, 86, 638-653)

4. BEER P. (De), ADLOFF M., GIGONNET J.M. Syndrome de Lyell (Bull.Soc. fr. Derm. 1962, 69, N° 2, 374-376)

5. BERNHEIM M., SACREZ R., LEVY J.M., HEITZMANN F. et DAYEZ F. Observation d'un cas de syndrome de Lyell chez l'enfant. (Arch. fr. Péd., 1962, 19, N° 5, 688-692)

6. BEYER P., WASMER A., ALEXANDROVICIUS H. et KORN R. Syndrome de Lyell (nécrolyse toxique de l'épiderme). A propos d'une observation avec agranulocytose chez un enfant de sept ans. (Arch. fr. de Péd., 1962, 19, N° 5, 633-645)

7. BONCINELLI U. et VACCARI R. Le syndrome de Lyell. (Minerva derm. 1963, 38, N° 4, 148-154, résumé français)

8. BROCQ L. Schéma des éruptions bulleuses. Le Pemphigus subaigu malin à bulles extensives et faits connexes. (Annales de Derm. et Syphil. 1919, 7, 449)

9. BROCQ L., GOUGEROT H., DESAUX et RABREAU Pemphigus subaigu et malin à bulles extensives. (Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil. 1921, 2)

10. BUREAU Y. et BARRIERE H. Les difficultés du diagnostic des dermatoses bulleuses suraigues. (Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil. 1961, 68, 593-600)

11. BUREAU Y., BARRIERE H. et CHARPENTIER G.
La nécrose épidermique toxique (Syndrome de Lyell) est-elle due à une allergie médicamenteuse ?
(Revue fr. Allergie, 1ère année, 3, 1961, 183-184)

12. CAMPOS E.C. et SCHAFRANSKI A.
Sindrome de Lyell. A proposito de dois casos observados no Estado do Rio.
(Ann. Brasil. Dermat. 1966. 41, 165-180)

13. CAMPOS E.C. et SCHAFRANSKI A.
Necrolise epidermica toxica (Sindrome de Lyell).
(Revue AMRIGS. 1967, 12 (4), 27-33)

14. CAMPOS E.C. et SCHAFRANSKI A.
Necrolise epiderma toxica (Sindrome de Lyell). Observaçao de 3 casos curados com sequella mucosas conjunctivas e genitais.
(Revue da AMRIGS. 1968, 13 (1), 37-44)

15. CAMPOS E.D. Necrolise epidermica toxica.
(Ann. Brasil. Derm. 1968, 43 (1), 23-29)

16. CARPENTIER E. Un cas de syndrome de Lyell.
(Arch. Belg. Derm. Syphil., 1966, 21, 363-365)

17. CATTO J.V.F. Toxic Epidermal Necrolysis occuring in a child.
(Britt. Med. J. 1959, 26, 544-545)

18. CHAPUIS J.L. Nécrose épidermique toxique (Lyell) ? Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Debré) ?
(Gaz. Med. fr. 1965, 72, 279-288)

19. CHASSAGNE P. et DEVAUX J.P.
Un accident grave de la chimiothérapie et notamment de la sulfamidothérapie à action prolongée : La nécrolyse épidermique aigue.
(Thérapie, 1966, 21, (1), 233-243)

20. CONNOR F.M. Erythema multiforma exudativum (Stevens Johnson syndrom).
(Arch. Derm. 1958, 77, 532-541)

21. CORICCIATI L. et FRIGERRI L.
Epidermolisi necrosante acuta da allergia penicillinica (Syndrome di Lyell).
(Min. Derm. 1962, 37, 150-152)

22. DEBRE R., LAMY M. et LAMOTTE M.
Un cas d'érythrodermie avec épidermolyse chez un enfant de 12 ans.
(Bull. Soc. Péd. Paris, 1939, 37, 231-238)

23. DEBRE R., LAMY M. et LAMOTTE M.
L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.
(Presse Med. 1963, 71, 509-512)

24. DEGOS R., GARNIER G., MALARME J. et OSSIPOWSKI B.
Leucémie lymphomonocytaire suraigue, forme bulleuse et clivage épidermique généralisé.
(Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil. 1953, 60, 419-420)

25. DEGOS R., GARNIER G. et LAFAIX L.
Syndrome de Lyell.
(Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil. 1962, 69, 430-432)

26. DELACRETAZ J. Nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) chez une fillette de 11 ans.
(Arch. Belg. Derm. 1962, 18, 98-101)

27. DUGOIS P., MAZARE Y. et GAGNAIRE J.
Purpura et syndrome de Lyell par un sulfamide retard.
(Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil. 1961, 68, 263-264)

28. EVANS C. Toxic epidermal necrolysis.
(Brit. Med. J., 1959, 827)

29. FRAIN-BELL W. and KOLLENZER P.
Two cases of Toxic Epidermal Necrolysis.
(Proc. Roy. Soc. Med. 1959, 52, 1029-1031)

30. FRAIN-BELL W. and KOLLENZER P.
Toxic Epidermal Necrolysis ; the scalded skin syndrome.
(J. Pediat. 1961, 58, 722-728)

31. FRIEDMAN E. et PATHE G.
Le syndrome de Stevens Johnson n'est qu'une forme grave de l'érythème polymorphe.
(Ann. Derm. et Syphil. 1953, 80, 132-150)

32. GARNIER G. Syndrome de Lyell.
(Press. Med. juin 1962 (70) N° 29, 1437-1440)

33. GARNIER G. A propos du Syndrome de Lyell.
(Bull. Soc. fr. Derm. 1962, 69, N° 2, 211-214)

34. GERBEAUX J., BACULARD Mme A.
Accidents allergiques et purpura consécutifs à l'administration de sulfaméthoxypyridazine (Sultirène).
(Arch. fr. Ped. 1959, 16, 1231-1236)

35. GRIVEAUD E. et ACHARD J.
Syndrome de Lyell.
(Bull. Soc. fr. Derm. 1961, 68, N° 4, 600-608)

36. HAVEN E., VANDAELE R.
A propos de 3 cas de dermatose bulleuse aigue grave.
(Arch. Belg. Derm. et Syphil. 1959, 15, 317-320)

37. HEE et coll. Syndrome de Lyell.
(Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil. 1962, 69, 372)

38. HURIEZ C., BERGOEND H., BERTEZ M.L.
Rôle prédominant (de l'action déclenchante) des médicaments anti-infectieux et des associations médicamenteuses dans les toxidermies bulleuses avec nécro-épidermolyse. (Syndrome de Debré-Lamy-Lamotte, renommé syndrome de Lyell).
(J. Med. Lyon, 1972, 53 (232), 1099-1104)

39. HURIEZ C., BERGOEND H., BERTEZ M.L.
23 cas de toxidermie bulleuse grave avec épidermolyse : rôle prédominant (de l'action déclenchante) des remède: anti-infectieux et des plurimédications.
(Bull. Acad. Nationale Med. (Paris) 1972, 156 (1), 8-12

40. JADASSOHN W., PAILLARD R.
Casus pro diagnosi toxidermie. Pemphigus aigu.
(Dermatologie, 1952, 104, 329-330)

41. KORTING G.W. et HOLZMAN H.
Universelle epidermolysis acuta toxica.
(Arch. Klin. Exper. Derm. 1960, 210, 1-13)

42. KOLLENZER P. Acute Epidermal Necrolysis (Ritter von Rittershain-Lyell) a clinico pathologie studic.
(Arch. of Derm. 1967, 95 (6), 608-617)

43. LAMY M., LAMOTTE M. Trois cas de toxicodermie bulleuse observés chez des enfants (Erythrodermie suivie d'épidermolyse et de pigmentation).
(Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1942, 27, 28, 29).

44. LYELL A. Toxic epidermal necrolysis : an eruption ressembling scalding of the skin.
(Brit. j. Derm. 1956, 68, N° 11, 355-361)

45. LYELL A. Ritter's Disease. Toxic Epidermal necrolysis, letter to the edito.
(Lancet, 1962, 2, 561)

46. LYELL A. The actiology of toxic epidermal necrolysis.
(XIII congrès international de Dermatologie de Munich, Tome II, Symposium 15, 1967, VIII, 1343-1344)

47. LYELL A. A review of toxic epidermal Necrolysis in Britain.
(Brit. j. of Derm. 1967, 79 (12), 662-671)

48. MARTIN-BAERE M.J. Manifestations du "Toxic epidermal necrolysis".
(Rev. Lyon, Med., 1963, 12 (4) 2811. Bull. Soc. fr. Derm. et Syphil. 1963, 71, 273-274)

49. MAS J.A. A propos d'un cas de Maladie de Lyell.
(Thèse, Bordeaux, 1962, N° 79)

50. MASSOL R., MOJON M., BERTRAND J.L., BERTOYE A.
Syndrome de Lyell.
(J. Med. Lyon, 1972, 53 (232) 1109-1122)

51. MAUPETIT J., MALEVILLE J., MAS J.
Maladie de Lyell.
Bull. Soc. fr. Derm. 1962, 69, 100-101)

52. MOUNAT A. Etude comparative des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ; rôle étiologique des médicaments.
(Schweiz. Med. Wochenschr. 1972, 102 (51), 1876-1880)

53. MONTASTIER R. A propos d'un cas de nécrolyse ecto-dermique bulleuse (syndrome de Lyell) et recherche sur son étiologie virale.
(Thèse, Paris, 1964)

54. RITTER VON RITTERSHAIN G.
Die exfoliative dermatisis jüngere saüglinge.
(Centralzeit. Zinderheilk, 1878, (2), 3-23)

55. ROLLIER R. et BOCCARA M.
Nécro-épidermolyse bulleuse toxique dite 'Maladie de Lyell' Aspects histologiques.
(Bull. Soc. fr. derm. et Syphil. 1964, 71, 321-324)

56. ROOK A. Toxic epidermal necrolysis (Lyell).
(Arch. Belg. de Derm. et Syphil., 1957, 13, 391-398)

57. SAMUELS M.J., M.B., Ch. B.
Toxic epidermal necrolysis ; a report of 42 cases.
(Brit. J. Derm. 1967, 79, (12) 672-677)

58. SCHANLOW L., PRODANOW A. und DROGIEW M.
Toxic epidermal necrolysis (Lyell) Bericht üler ein Fall mit bödlichen Ausgang.
(Derm. Wochenschnift, 1962, 54, 491-497)

59. SOLTERMANN W. Toxic epidermal necrolysis (Lyell). Neues syndrom oder lesondus achwere Verlaufsdrom einer Allergedermie ?
(Dermatologica, 1959, 118, 265-278)

60. SOMEIL, FRUCHARD et SANDLER
Le syndrome de Lyell ; recherche de facteurs déclenchants.
(Soc. fr. d'Allergie, séance du 21.5.1963)

61. SPAKI A., ROSSIER J., DELEZE G.
Deux cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) chez l'enfant.
(Revue Med. Suisse Romande, 1972, 92 (12), 935-944)

62. THOREL F. Eruption pemphigoïde rapidement mortelle. Intolérance médicamenteuse possible ?
(Bull. soc. fr. Derm.et Syphil. 1961, 68, 78-83)

63. TUBIANA R., ALCAY J.R., HEWES T.F., SAINT-MAURICE C.
Traitement du syndrome de Lyell dans un centre pédiatrique.
(Chirurgie, 1973, 99 (1), 40-44)

-:-

PERMIS D'IMPRIMER

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

L I M O N Alain Gérald

Né le 12 Juin 1948 à PARIS XIV

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

UN CAS DE SYNDROME DE LYELL COMPLIQUE D'HEPATITE

Président: Monsieur le Professeur G. IEPERCQ